

Nowości w leczeniu nietrzymania moczu w 2006 r.

dr n med. Piotr Dobroński, dr n med. Piotr Radziszewski
Klinika Urologii AM w Warszawie

Co roku na świecie odbywa się wiele kongresów naukowych poświęconych między innymi nietrzymaniu moczu. Można na nich znaleźć wiele doniesień o nowych, obiecujących metodach leczenia. Kongresy mają to do siebie, że prace prezentowane na nich ukazują się znacznie szybciej niż w czasopiśmie, z drugiej zaś strony bardzo restrykcyjny system recenzowania prac gwarantuje ich wysoką jakość.

Na łamach *Kwartalnika* prezentujemy Państwu przegląd doniesień z tegorocznego Kongresu Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU), który odbył się 5-8 kwietnia w Paryżu. Zgromadził on rekordową liczbę 11 656 uczestników, w tym 8939 samych delegatów biorących udział w obradach. Poniżej zostaną omówione najważniejsze prace z podziałem na rodzaje nietrzymania moczu.

Wysiłkowe nietrzymanie moczu

Postęp nauki jest uwarunkowany, oprócz badań klinicznych, badaniami eksperymentalnymi nad etiopatogenezą nietrzymania moczu. Obecnie cały czas trwają badania zmierzające do opracowania sposobów leczenia wysiłkowego NTM poprzez stosowanie preparatów doustnych. Na chwilę obecną jedynym takim preparatem jest duloksetyna (Yentreve, niedostępna w Polsce).

Estrogeny

W badaniach eksperymentalnych na myszach stwierdzono, że zależna od nNOS (neuralna synteza tlenu azotu) relaksacja zwieracza może być zależna od estrogenów, to znaczy, że wysokie stężenie estrogenów hamuje syntezę i relaksację powodując wzrost napięcia zwieracza (74). Jeśli te doniesienia wstępne znalazłyby potwierdzenie w dalszych eksperymentach, otworzyłyby to drogę do leczenia niektórych form wysiłkowego NTM poprzez estrogenoterapię i/lub stosowanie preparatów modyfikujących ekspresję syntezy tlenu azotu lub samego tlenu azotu.

Komórki macierzyste

W badaniach klinicznych przedstawiono nowe obserwacje dotyczące wykorzystania

komórek macierzystych w leczeniu wysiłkowego NTM. Grupa z Uniwersytetu w Innsbrucku zaprezentowała swoje wyniki zastosowania autologicznych mioblastów w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu u 111 kobiet i 45 mężczyzn. Wyleczenie uzyskano u 71 % pacjentów. Badania te pokazują, że zastosowanie komórek macierzystych w uroginologii to już rzeczywistość. Problemem oczywiście pozostaje nadal dostępność leczenia (jeden ośrodek na świecie) oraz jego koszt (zabieg kosztuje ok. 8 tys. euro). Jest to jednakże bez wątpienia interesująca, małoinwazyjna opcja terapeutyczna, w której wykorzystuje się własny biomateriał pobrany od pacjenta i przetworzony w warunkach *in vitro* (70).

Stymulacja magnetyczna

Nadal nie jest jasne miejsce stymulacji magnetycznej mięśni krocza w leczeniu wysiłkowego NTM. Ta nieinwazyjna metoda leczenia ma tyle zwolenników ilu przeciwników. Na kongresie EAU przedstawione zostały dwa sprzeczne doniesienia - jedno oceniające ją bardzo pozytywnie i drugie kwestionujące jej skuteczność.

Wydaje się, że na chwilę obecną nie jest to metoda postępowania, która może być rekomendowana jako sposób leczenia wysiłkowego NTM i należy poczekać na dalsze randomizowane badania kliniczne oceniające jej skuteczność (81 - nieskuteczna, 535 - skuteczna).

Taśmy syntetyczne

Leczenie operacyjne wysiłkowego nietrzymania moczu to nadal i przede wszystkim taśmy syntetyczne. W odniesieniu do sposobów zakładania taśmy pod cewkę środkową na czoło wysuwa się obecnie metoda dostępu przez otwory zasłonięte (TOT).

Kilka badań porównujących TOT z TVT (977, 979, 982) wykazało podobną skuteczność, ale niemal dwukrotnie krótszy (śr 15 vs 25 minut) czas zabiegu z dostępu TOT. Wykazano, że TOT jest bezpieczniejszy w kategorii powikłań śródoperacyjnych (gł. perforacja pęcherza), natomiast w odniesieniu do powikłań późnych stwierdzone zostały dość częste erozje TOT (1131). Analizując rodzaj użytej taśmy stwierdzono 4,7% erozji dla taśmy Obtape oraz

wykazano zdecydowanie większy odsetek erozji taśm TOT polifilamentowych w porównaniu z monofilamentowymi. I tak dla taśm IVS stwierdzono 14% erozji w porównaniu z 0% dla taśm Monarc, TVT oraz Sparc (1136).

Tu ważna uwaga - ponieważ mamy obecnie do czynienia z zalewem rynku przez różne taśmy i ich klony, należy zawsze podawać oryginalną nazwę taśmy, pamiętając dla przykładu że TVT odnosi się jedynie do taśm Johnson & Johnson, a TOT do taśm Porgesa.

Założenie taśmy pod cewkę środkową, pomimo że z założenia ma być beznapięciowe, wiąże się z występowaniem powikłań pod postacią przeszkody podpęcherzowej prowadzącej do zalegania moczu po mikcji, a niekiedy do zatrzymania moczu. Mówiąc o tego rodzaju powikłaniach operacyjnego leczenia wysiłkowego NTM należy podkreślić, że przeszkoda podpęcherzowa prowadząca do utrudnionego opróżniania pęcherza lub też zatrzymania moczu, nie może być określana mianem hiperkontynencji. Nie jest to bowiem nadmierne trzymanie moczu w trakcie napełniania pęcherza (hiperkontynencja), a zatrzymanie moczu w fazie jego opróżniania.

Przecięcie lub usunięcie taśmy w przypadku powstania przeszkody podpęcherzowej przynosi na ogół ustąpienie objawów z zachowaniem kontynencji u około połowy operowanych. Szansa na zachowanie efektu leczenia operacyjnego (kontynencję) jest tym większa, im później od zabiegu taśma jest przecięta/usunięta (1128, 1132, 1138-40).

Kontrowersyjną sprawą jest nadal stosowanie taśm w przypadku niewydolności zwieracza (ISD). Badania przeprowadzone w małych grupach pacjentek (986, 988) z zastosowaniem systemów Sparc i dostosowywanej pooperacyjnie taśmy systemu Reemex wykazały, że subiektywne wykładniki wyleczenia NTM (ale niezupełnego ustąpienia incydentów nietrzymania) są obserwowane u 70% pacjentów. Należy tu podkreślić stosunkowo krótki (jak dla zabiegów leczących nietrzymanie moczu) okres obserwacji wynoszący jedynie 3-6 miesięcy.

Balony ACT

Na kongresie przedstawiono też odległe obserwacje metody leczenia z zastosowaniem

▶ balonów ACT (system balonów wszczepianych pod szyję pęcherza, umożliwiający pooperacyjną regulację stopnia ich napełnienia). U 42 pacjentów wykazano 70% skuteczność tego rodzaju leczenia, ale u 26% pacjentów trzeba było usunąć balony z powodu migracji, erozji lub awarii (685).

Stosowanie taśm u mężczyzn

Coraz więcej doniesień mówi też o leczeniu wysiłkowego NTM u mężczyzn (jatrogenne nietrzymanie moczu po zabiegach operacyjnych) z zastosowaniem taśm syntetycznych, co stanowi interesującą alternatywę dla zabiegów implantacji sztucznego zwieracza.

Dwie prace były poświęcone metodzie zakładania u mężczyzn taśm syntetycznej przez otwory zasłonięte (523, 524). Po wykonaniu badań na zwłokach i stwierdzeniu, że metoda ta jest możliwa do wykonania i bezpieczna u 18 chorych dokonano implantacji, połowa pacjentów oceniła zabieg jako skuteczny i była bardzo zadowolona (brak było informacji odnośnie obiektywnych wykładników skuteczności leczenia).

Inną metodą stosowaną u mężczyzn są slingi syntetyczne mocowane do kości (525-7, 980). W obserwacjach średnio-odległych ich skuteczność jest oceniana 50-64%. Również u mężczyzn znajduje zastosowanie system balonów o regulowanej objętości, noszący w tym przypadku nazwę PROACT (527-9). Jego skuteczność oceniana jest na 21-68% (pacjenci wyleczeni), dodatkowo poprawa kliniczna obserwowana była u 40% pacjentów.

Nowy typ sztucznego zwieracza

Na kongresie pojawiły się też doniesienia o nowym typie sztucznego zwieracza (532), który reaguje wzrostem ciśnienia mankieta na gwałtowny wzrost ciśnienia śródbrzusznego (wysiłek, kaszel itp.), zaś w okresach gdy ciśnienie w jamie brzusznej jest niższe w mankiecie okołocewkowym jest utrzymywane niskie ciśnienie zamykające, co ma chronić cewkę moczową przed zanikiem tkanek z ucisku. Autorzy zaprezentowali swoje obserwacje w odniesieniu do 9 pacjentów po radykalnej prostatektomii.

Ciekawa praca, jednakże wymagająca dalszej weryfikacji na większej liczbie pacjentów, została zaprezentowana przez grupę autorów z Marburga (Niemcy). Zaproponowali oni tablele ułatwiające przepowiadanie ryzyka rozwoju NTM po RRP (534).

Analizując wyniki leczenia operacyjnego wysiłkowego nietrzymania moczu można zauważyć dużą rozbieżność w odniesieniu do wyników leczenia. Jest to związane z brakiem dokładnych kryteriów oznaczających wyleczenie w wielu badaniach.

W przypadku wysiłkowego NTM za takie powinno uważać się zupełne ustąpienie epizodów nietrzymania moczu w trakcie wysiłku.

Tymczasem wielu badaczy za wyleczenie uważa subiektywną poprawę jakości życia czy też redukcję w liczbie zużywanych podpasek i wkładek. Jest to oczywistym błędem i dlatego do wyników prac, które nie podają zastosowanych kryteriów bądź podają je w sposób niejasny, należy podchodzić z dużą rezerwą.

Duloksetyna u mężczyzn

Terapia doustna wysiłkowego nietrzymania moczu z zastosowaniem duloksetyny była przedmiotem badań w grupie pacjentów po prostatektomii radykalnej (530-1). Prezentowane dane są rozbieżne według jednej z prac - dodatek duloksetyny do ćwiczeń poprawia powrót kontynencji, według innej nie. Należy tu zauważyć, że zastosowanie duloksetyny u mężczyzn ma na chwilę obecną charakter eksperymentalny z uwagi na brak jej rejestracji u płci męskiej.

Pęcherz nadreaktywny

W badaniach eksperymentalnych nad przyczynami powstawania zespołu pęcherza nadreaktywnego z sugerowano, że stopień ekspresji receptora waniloidowego (VR) może mieć wpływ na powstawanie parć nagłych u kobiet. Być może ma to związek z nasileniem impulsacji czuciowej w trakcie wypełniania się pęcherza moczowego (79). Przedstawionych zostało kilka badań epidemiologicznych oceniających występowanie zespołu pęcherza nadreaktywnego w krajach europejskich. Badanie EPIC -przeprowadzone wśród 14 666 osób, w tym 5460 mężczyzn z 4 krajów Europy, wykazało że pęcherz nadreaktywny mężczyzn i kobiet po 40 r.ż. występuje równie często (13,4% i 14,9%) (372,373). Należy jednak zwrócić uwagę, że badania ankietowe w przypadku pęcherza nadreaktywnego mogą przedstawiać fałszywie zawyżoną liczbę pacjentów, z uwagi na niewykluczenie np. pacjentów z infekcją lub kamicą dróg moczowych.

Badanie PURE (Prospective Urinary Incontinence Research) (826-7), które miało charakter obserwacyjny i nieinterwencyjny objęło 9500 kobiet oraz 1055 lekarzy z 14 krajów europejskich, wskazało na niepokojący fakt, że aż 43% pacjentek było konsultowanych ponad 3 lata od wystąpienia 1-szych objawów pęcherza nadreaktywnego. Oznacza to znaczne opóźnienie w rozpoczęciu leczenia. Warto tu przypomnieć, że leczenie pęcherza nadreaktywnego rozpoczyna się po wykluczeniu lokalnych czynników mogących wywoływać podobne objawy (a więc w praktyce po wykonaniu badania USG oraz badania ogólnego moczu).

Leczenie farmakologiczne

W farmakoterapii pęcherza nadreaktywnego lekami pierwszego rzutu pozostają nadal leki antycholinergiczne. Zgodnie z zaleceniami odnośnie badań klinicznych nowych leków

należy je wykonywać porównując lek badany do najlepszego aktualnie dostępnego na rynku.

Te kryteria spełnia badanie STAR, które porównywało solifenacynę i tolterodynę. W badaniu STAR wykazano, że wzrost dawki może przynieść pozytywny efekt u pacjentów opornych na farmakoterapię niższymi dawkami. Ponadto wykazano przewagę solifenacyny nad tolterodyną w zmniejszaniu ilości epizodów nietrzymania moczu z parcia oraz samych parć nagłych (380).

Prezentowane były też wyniki badań III fazy - fesoterodyny (będącej metabolitem tolterodyny). Wykazana została jej skuteczność i bezpieczeństwo w dawkach 4 i 8 mg oraz większą skuteczność w porównaniu z tolterodyną 4 mg ER (379).

Cały czas trwają też badania nowych możliwości leczenia pęcherza nadreaktywnego. Przykładem nowego potencjalnie użytecznego leku jest cytrynian cizoliryny, którego proponowany mechanizm działania sprowadza się do modulacji receptorów CGRP/SP we włóknach aferentnych na poziomie rdzenia kręgowego. W badaniu II fazy wykazano wstępną skuteczność tego preparatu w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego (680).

Nowa metoda leczenia neurogenego pęcherza nadreaktywnego została zaprezentowana przez badaczy z Włoch. Przedstawili oni swoje wyniki wstępne w grupie 18 pacjentów w stosowaniu endogennych peptydów orfaniny i nocycetyny w postaci wlewek, uzyskując poprawę kliniczną dolegliwości ze strony pęcherza (800).

Toksyna botulinowa

Toksyna botulinowa (BTX) zdobywa coraz większą liczbę zwolenników zarówno w idiopatycznym jak i neurogenym pęcherzu nadreaktywnym opornym na leczenie farmakologiczne. Przedstawiono kilkanaście prac oryginalnych dotyczących BTX. Transmisje na żywo z wykładów przedstawionych podczas warsztatów są dostępne na stronie internetowej www.esnu2006webcast.com.

Przedstawiono także pierwsze doniesienia zastosowania botuliny u dzieci. Toksyna botulinowa niewątpliwie jest skuteczna, przywraca kontynencję u około 75% leczonych, a jej efekt utrzymuje się po jednorazowym podaniu od 3-4 do 10-12, a nawet do 14 miesięcy. Zwrócono uwagę na znaczną poprawę podatności pęcherza po jej zastosowaniu. Nie obserwowano powikłań śmiertelnych, choć należy pamiętać, że zdarzyła się konieczność intubacji po zabiegu.

dr n med. Piotr Dobroński - członek Komitetu Naukowego EAU i komitetu naukowego 21 Zjazdu EAU

dr n med. Piotr Radziszewski - recenzent prac 21 zjazdu EAU z dziedziny uroginekologii i neurourologii, członek zarządu Sekcji Neurourologii EAU, członek Komitetu Strategii i Planowania EAU

W nawiasach podano numery abstraktów na zjeździe